

Сведения о результатах публичной защиты

Чернявиной Анны Ивановны по диссертации на тему: «Предикторы поражения органов мишеней и неблагоприятного прогноза в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний при высокой приверженности лечению» по специальности 3.1.20. Кардиология на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Решение диссертационного совета 21.2.052.02

На заседании 20 декабря 2023 года диссертационный совет принял решение присудить Чернявиной А.И. ученую степень доктора медицинских наук.

На заседании присутствовали члены диссертационного совета:

1. Хлынова Ольга Витальевна (3.1.20. Кардиология, медицинские науки) — д.м.н., профессор (председатель совета);
2. Минаева Наталия Витальевна (3.1.21. Педиатрия, медицинские науки) — д.м.н., профессор (зам. председателя совета);
3. Туев Александр Васильевич (3.1.20. Кардиология, медицинские науки) — д.м.н., профессор (зам.председателя совета);
4. Карпунина Наталья Сергеевна (3.1.20. Кардиология, медицинские науки) — д.м.н., доцент (ученый секретарь);
5. Аверьянова Наталья Ивановна (3.1.21. Педиатрия, медицинские науки) — д.м.н., профессор;
6. Владимирский Владимир Евгеньевич (3.1.20. Кардиология, медицинские науки) — д.м.н., доцент;
7. Козиолова Наталья Андреевна (3.1.20. Кардиология, медицинские науки) — д.м.н., профессор;
8. Орехова Екатерина Николаевна (3.1.20. Кардиология, медицинские науки) — д.м.н., доцент;
9. Репецкая Марина Николаевна (3.1.21. Педиатрия, медицинские науки) — д.м.н., профессор;
10. Соловьев Олег Владимирович (3.1.20. Кардиология, медицинские науки) — д.м.н., профессор;

11. Софронова Людмила Васильевна (3.1.21. Педиатрия, медицинские науки) — д.м.н., профессор;
12. Сыромятникова Людмила Илариевна (3.1.20. Кардиология, медицинские науки) — д.м.н., доцент;
13. Ховаева Ярослава Борисовна (3.1.20. Кардиология, медицинские науки) — д.м.н., профессор.

По диссертации принято следующее заключение:

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

представлена модель высокой приверженности лечению и ведению здорового образа жизни (ЗОЖ) у лиц трудоспособного возраста без поражения органов мишеней (ПОМ) и ассоциированных клинических состояний (АКС) в анамнезе, основанная на персонифицированном походе. В модели показаны такие методы повышения приверженности, как финансовые стимулы в условиях промышленного предприятия, использование фиксированных комбинаций лекарственных препаратов с однократным приемом в день, терапевтического обучения участников и поведенческого консультирования. Предложенная модель высокой приверженности лечению и немедикаментозным рекомендациям продемонстрировала высокую эффективность уже через год терапии и устойчивость полученных результатов при длительном наблюдении,

продемонстрированы частота развития, структура и предикторы развития ПОМ и АКС, а также факторы риска развития неблагоприятного прогноза у пациентов трудоспособного возраста в условиях высокой приверженности лечению и ЗОЖ,

оценено и показано значение не только традиционных факторов сердечно-сосудистого риска (ССР), коморбидной патологии, но и нетрадиционных факторов, таких как перенесенная COVID-19 пневмония; артериальная жесткость; концентрация липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL) в крови, отражающая нарушения

тубулоинтенстициальной функции почек; концентрация мочевой кислоты и N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в крови даже диапазоне нормальных значений,

определено, что наибольший вклад в ПОМ, развитие АКС и неблагоприятного прогноза при высокой приверженности лечению вносит наличие патологического полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, фолатного цикла, аполипопротеина E (ApoE), гена α -рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR α).

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

продемонстрировано, что для первичной профилактики ПОМ, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертельных исходов у лиц трудоспособного возраста с факторами ССР использование модели высокой приверженности лечению и компонентам ЗОЖ является эффективной стратегией, требующей комбинированного подхода к выбору методов ее реализации на персонализированной основе,

доказано, что несмотря на достижение более, чем у 80% лиц трудоспособного возраста без ПОМ и ССЗ в анамнезе высокой приверженности лечению и компонентам ЗОЖ, сохраняется остаточный риск развития АКС у 16%, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) – у 12,8%, хронической болезни почек (ХБП) – у 12,9%, развития артериальной жесткости – у 29,2%, риск смертельных исходов и госпитализаций, связанных с ССЗ – у 9,6% больных,

представлены предикторы формирования остаточного ССР, которые были связаны с традиционными немодифицируемыми факторами ССР, такими как возраст старше 52 лет, развитие сахарного диабета 2 типа, ХБП и ГЛЖ и курение в настоящее время, а также нетрадиционными – наличие перенесенной COVID-19 пневмонии, увеличение концентрации мочевой кислоты, NGAL более 1,7 нг/мл, NT-proBNP даже в диапазоне нормальных значений, наличие диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ), увеличение индексированного объема левого предсердия (ЛП) более 27 мл/м² и повышение артериальной жесткости, оцененной по увеличению индекса CAVI более 7 и R-AI более 1, скорости пульсовой волны в каротидно-феморальном сегменте более 13 м/с и СПВ в аорте,

раскрыта взаимосвязь развития ССЗ, ПОМ и неблагоприятного прогноза с наличием патологического полиморфизма генов (AGT, GNB3, MTHFR, MTRR, ApoE, PPAR α). Частота встречаемости патологического полиморфизма изученных генов статистически значимо выше у больных, у которых в конце наблюдения развились АКС (23,5%), ГЛЖ (20,7%), ХБП (28,9%), субклиническое поражение артерий (20,1%), у пациентов с неблагоприятным прогнозом (24,8%), в сравнении с общей популяцией в исследовании (11,1%). Так риск АКС при наличии полиморфизма гена AGT в форме патологической гомозиготы (генотип T/T) увеличился более, чем в 14 раз, полиморфизма гена ApoE в гомозиготной форме (генотип C/C) – в 11 раз, полиморфизма гена PPAR α в форме патологической гомозиготы (генотип C/C) – в 8 раз,

показано, что при наличии отягощенной наследственной по сердечно-сосудистой и коморбидной патологии, оцененной по наличию патологического полиморфизма изученных генов, выявление и коррекция модифицируемых традиционных и нетрадиционных факторов ССР становится стратегическим направлением в снижении остаточного ССР при высокой приверженности лечению,

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных методов исследования: клинических, диагностических, статистических методов исследования.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

определены перспективы практического использования результатов диссертационного исследования в работе кардиологических и терапевтических отделений, а также амбулаторно-поликлинических учреждений различного уровня,

разработана и создана система практических рекомендаций для первичной профилактики ССЗ у пациентов трудоспособного возраста. Следует выявлять и учитывать не только структуру традиционных факторов риска, но и определять наличие дополнительных нетрадиционных, таких как наличие перенесенной COVID-19 пневмонии, состояние тубулоинтерстициальной функции почек по уровню NGAL, наличие миокардиального стресса по

концентрации натрийуретических пептидов в крови, наличие артериальной жесткости, оцененной по СПВ в каротидно-фemorальном сегменте, индексу САVI и СПВ в аорте,

показано, что у лиц трудоспособного возраста с высокой приверженностью лечению в отягощенной наследственной по сердечно-сосудистой и коморбидной патологии рекомендуется выполнение генетического скрининга с оценкой полиморфизмов генов AGT, GNB3, MTHFR, MTRR, ApoE, PPARA α , а при выявлении патологического полиморфизма генов рекомендуется интенсифицировать коррекцию модифицируемых традиционных и новых дополнительных факторов риска,

предложены дополнительные методы для выявления новых факторов риска, таких как проведение сфигмоплетизмографии с определением показателей артериальной жесткости, оценка тубулоинтерстициальной функции почек с определением уровня NGAL и оценка уровня миокардиального стресса с определением уровня NT-proBNP,

представлены результаты, доказывающие необходимость проведения дополнительных методов исследования для усовершенствования верификации остаточного риска у лиц трудоспособного возраста с высокой приверженностью лечению,

продемонстрировано, что для повышения приверженности пациентов трудоспособного возраста лечению и соблюдению рекомендаций ЗОЖ рекомендуется использовать финансовые стимулы, применение фиксированных комбинаций лекарственной терапии, мотивационное и поведенческое консультирование, а также терапевтическое обучение с использованием интерактивных методик.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании и легко воспроизводимы в различных условиях,

теория согласуется с опубликованными по теме диссертации материалами, *идея* базируется на обобщении известных данных передового клинического опыта по теме диссертации и анализе результатов обследования 364 пациентов трудоспособного возраста с факторами ССР, без ПОМ и АКС в анамнезе,

работающих в аппарате управления промышленного предприятия с одинаковыми условиями труда без наличия профессиональных вредностей,

установлены совпадения собственных данных с данными других исследователей о высокой частоте встречаемости факторов ССР. Однако было обнаружено, что частота встречаемости и количество традиционных и нетрадиционных факторов ССР у пациентов молодого и среднего возраста преимущественно с высшим образованием и хорошими материальными условиями были высокими; выше, чем в российской популяции, что, по-видимому, обусловлено различной географической зоной, использованием различных методов их идентификации и различных целевых уровней,

использованы современные методы сбора и статистической обработки полученной информации. Статистическую обработку осуществляли с применением статистического программного обеспечения, предназначенного для биомедицинских исследований. Расчет размера выборки для всех субанализов осуществлялся с помощью online-калькуляторов расчета ошибки выборки и расчета достаточного размера выборки [<https://www.aatc.top/raschet-oshibki-vyborki>].

Личный вклад соискателя состоит в: его участии в разработке дизайна, планировании, организации исследования, самостоятельном проведении клинического обследования больных, выполнении сфигмоплетизмографии, интерпретации результатов лабораторных и инструментальных исследований, статистической обработке полученных данных и подготовке публикаций.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Соискатель Чернявина А.И. ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

В отношении вопроса о том, чем можно объяснить выбор 6 конкретных генов, которые были изучены в диссертационном исследовании соискатель ответил, что для генетического скрининга были выбраны 6 генов, патологические полиморфизмы которых по данным литературы являются наиболее часто встречающимися в европейской популяции и составляют от 10-15% для гена AGT и ApoE, и до 50-54% для генов MTRR и PPAR α . Кроме того, по литературным данным большим количеством проведенных исследований

была доказана предикторная значимость патологических полиморфизмов выбранных генов в отношении развития сердечно-сосудистых заболеваний, поражения органов мишеней и коморбидной патологии, а также неблагоприятного прогноза. Также в исследовании планировалось оценить гены, которые позволят определить различные механизмы развития поражения органов мишеней и сердечно-сосудистых заболеваний и потенциально важные пути, через которые они реализуются, такие как метаболизм липопротеинов, патологические изменения РААС, воспаление, функции тромбоцитов, нарушения свертывающей системы крови и фибринолиза.

В отношении вопроса о взаимосвязи ДДЛЖ и ГЛЖ: ДДЛЖ привела к развитию ГЛЖ или ГЛЖ привела к развитию ДДЛЖ, соискатель пояснил, что среди пациентов, наблюдаемых в исследовании, изначально сформировалась ДДЛЖ, которая привела к развитию и явилась предиктором появления ГЛЖ, объяснив свое мнение физиологическими механизмами и формированием патологической артериальной жесткости. Известно, что повышение артериальной жесткости, приводит к уменьшению эластичности периферических артерий и изменению отраженной волны. В норме отраженная волна возвращается в аорту во время диастолы. При повышении артериальной жесткости отраженная волна возвращается в аорту во время поздней систолы. Это смещение отраженной волны от диастолы к систоле может привести к увеличению постнагрузки на сердце, снижению коронарной перфузии, что является триггером развития ДДЛЖ, а уже в последующем и ГЛЖ.

На заседании 20.12.2023 г. диссертационный совет принял решение: за решение научной проблемы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов трудоспособного возраста с позиций приверженности лечению и ведению здорового образа жизни, а также особенностей развития поражения органов мишеней и ассоциированных клинических состояний с выявлением универсальных предикторов и потенциально устранимых факторов неблагоприятного прогноза, что соответствует требованиям, установленным п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание

ученой степени доктора медицинских наук, присудить Чернявиной А.И. ученой степени доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 13 человек, участвовавших в заседании, из них 9 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации 3.1.20. Кардиология, из 16 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 13, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета

д.м.н., профессор



Хлынова

Ольга Витальевна

Ученый секретарь диссертационного совета

д.м.н., доцент

Карпунина

Наталья Сергеевна

20.12.2023 г.